

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisutta koskevaa uutta tietoa. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 5 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 4,35 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 63,57 mg–72,71 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 10 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 8,65 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 127,14 mg–145,42 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 20 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 17,30 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 114,65 mg–131,13 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 30 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 25,95 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 69,60 mg–79,61 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 40 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 34,60 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 92,80 mg–106,14 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 50 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 43,25 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 116,00 mg–132,68 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 60 mg metyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 51,90 mg:aa metyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 139,20 mg–159,22 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova.

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Valkoinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / valkoinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Valkoinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / malvanväriinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Malvanväriinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / malvanvälinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Vaaleanharmaa läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Harmaa läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (18,0 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Violetti läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (18,0 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Tummanvioletti läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (19,4 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

Medikinet CR on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille ja aikuisille, kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi.

Hoidon aloittaa ja sitä valvoa ADHD:n hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten lastentautien erikoislääkäri, lasten- ja nuorisopsychiatri tai aikuisten psykiatri.

ADHD:n taudinmääritysessä huomioitavia seikkoja lapsilla

Taudinmääritys tehdään nykyisten DSM-IV -tautiluokituskriteerien tai ICD-10 -ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. Asianmukaisen taudinmääritysten tekeminen edellyttää lääketieteellisten, psykologisten, kasvatuksellisten ja sosiaalisten erityismenetelmien käyttöä.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriötä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille ja lääkevalmisteen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuuksaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

Sopiva opetusympäristö on tärkeä ja psykososiaaliset toimenpiteet ovat yleensä tarpeen. Kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi, päätös stimulantien käytöstä täytyy perustaa lapsen oireiden vakavuuden perusteelliseen arviointiin. Metyylifenidaatin käytön pitää aina perustua myyntiluvan mukaiseen käyttöaiheeseen ja lääkehoidon määräämistä ja taudinmääritystä koskeviin ohjeistoihin.

ADHD:n taudinmääritysessä huomioitavia seikkoja aikuisilla

Taudinmääritys tehdään DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. ADHD:ta kärsivillä **aikuisilla** typillisesti esiintyviä oireita ovat levottomuus, kärsimättömyys ja tarkkaamattomuus. Ylivilkkauden kaltaiset oireet heikentyvät yleensä ikääntymisen myötä mahdollisesti sopeutumisen, hermoston kehityksen ja itseläkinnän vuoksi. Tarkkaamattomuuden oireet ja niiden aiheuttama haitta ovat merkittäviä aikuisilla esiintyvässä ADHD:ssa. Aikuisten taudinmääritykseen tulee sisältyä jäsennelty potilashaastattelu vallitsevien oireiden määrittämiseksi. Lapsuudessa esiintynyt ADHD-oireilu on määritettävä takautuvasti (asiakirjoista tai asianmukaisia, jäsenneltyjä kyselyjä/haastatteluja käytäen). Kolmannen osapuolen vahvistus on suotava, eikä Medikinet CR -valmisteen antamista pidä aloittaa, jos lapsuusiän ADHD-oireista ei ole varmuutta. Taudinmääritystä ei saa perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen. Päätöksen stimulantin käytöstä aikuisella pitää perustua erittäin perusteelliseen arviointiin ja diagnoosi edellyttää kohtalaisia tai vaikea-asteisia, useampaan eri elämänalueeseen vaikuttavia toiminnallisista häiriöitä ainakin kahdella eri elämänalueella (esim. sosiaalinen kanssakäyminen, opiskelun onnistuminen ja/tai toiminta työelämässä).

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon aloittaa ja sitä valvoa ADHD:n hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten lastentautien erikoislääkäri, lasten- ja nuorisopsikiatri tai aikuisten psykiatri.

Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta:

Jos kansalliset käytännöt edellyttävät, ennen hoidon aloittamista aikuisille tarvitaan kardiologin konsultaatiota, jotta voidaan tarkistaa, ettei kardiovaskulaarisia vasta-aiheita ole. Ennen lääkityksen määräämistä potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaus. Potilaan sairauskertomukseen pitää kirjata tiedot samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä, aiemmista ja nykyisistä muista sairauksista ja psyykkisistä häiriöistä tai oireista, tiedot suvussa esiintyneistä äkillisistä sydänkuolemista tai selittämättömistä

kuolemista, ja kasvukäyrästölle kirjataan tarkat tiedot potilaan pituudesta ja painosta ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jatkuva seuranta:

Potilaan kasvua sekä psyykkistä ja kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.
- Pituus, paino ja lapsen ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön.
- Aikuisten paino kirjataan säännöllisesti.
- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä potilas arviodaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahanemisen varalta.

Potilaita pitää seurata metyylifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

Annoksen suurentaminen

Yleistä:

- Valmistetta on käytettävä pienimpänä kokonaisvuorokausannoksena, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan.
- Vaikutus ilmenee tunnin kuluessa nauttimisesta, jos annos on riittävän suuri.
- Lasten ei pidä ottaa Medikinet CR -valmistetta liian myöhään aamulla, koska se voi aiheuttaa unihäiriötä.
- Annostuksiin, joita ei voida tai joita ei ole järkevästi toteuttaa valmisteen tällä vahvuudella, on saatavana tästä valmistetta muina vahvuksina sekä muita metyylifenidaattia sisältäviä valmisteita.

Lapset

Annos on titrattava huolellisesti metyylifenidaattihydrokloridihoitoa aloitettaessa. Annoksen titraaminen on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella. Tämä onnistuu tavallisesti käytämällä lääkeaineen heti vapauttavaa lääkemuotoa, joka jaetaan sopivii annoksiin. Suositeltu aloitusannos on 5 mg vuorokaudessa kerran tai kaksi kertaa päivässä (esim. aamaisella ja lounalla) ja annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikoittain 5–10 mg:n suuruisina lisäyksinä vuorokausiannokseen todetun siedettävyyden ja tehon mukaan. Kerran vuorokaudessa otettavia Medikinet CR 10 mg -säädellysti vapauttavia kapseliteita voidaan ottaa jo hoidon alussa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavien lääkeaineen välittömästi vapauttavien 5 mg:n metyylifenidaattihydrokloriditablettien sijaan, jos hoitava lääkäri katsoo kaksi kertaa päivässä tapahtuvan annostuksen sopivaksi heti hoidon alussa, mutta lääkityksen ottaminen kaksi kertaa vuorokaudessa on vaikea toteuttaa.

Medikinet CR koostuu lääkeaineen heti vapauttavasta komponentista (50 % annoksesta) ja lääkeainetta pitkäkestoisesti vapauttavasta komponentista (50 % annoksesta). Medikinet CR 10 mg -säädellysti vapauttavasta kapselista vapautuu näin 5 mg:n metyylifenidaattihydrokloridin annos välittömästi sekä 5 mg:n annos pitkävaikuttelisesti. Kunkin annoksen pitkävaikuttelisen osuuden on tarkoitus ylläpitää hoitovastetta koko iltapäivän ajan ilman keskipäivällä otettavaa annosta. Sen on tarkoitus saada aikaan terapeutinen pitoisuus plasmassa noin 8 tunnin ajaksi, mikä kattaa pikemminkin koulupäivän kuin koko päivän (katso kohta 5.2). Esimerkiksi 20 mg:n Medikinet CR -säädellysti vapauttava kapseli on tarkoitettu korvaamaan aamiaisen yhteydessä otettava 10 mg:n annos ja lounaan yhteydessä otettava 10 mg:n annos lääkeaineen heti vapauttavaa metyylifenidaattihydrokloridia.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyylifenidaattihydrokloridin välittömästi vapauttavaa lääkemuotoa, voidaan siirtää käytämään vastaavansuuruisen vuorokausiannoksen vapauttavia Medikinet CR -säädellysti vapauttavia kapseleita.

Jos lääkkeen vaikutus loppuu liian aikaisin iltapäivällä tai illalla, häiriökyttäytyminen voi uusiutua. Myöhemmin päivällä otettu pieni annos (5 mg) lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyylifenidaattihydrokloriditabletteja voi auttaa tällaisessa tilanteessa. Tällöin on huomioitava, että oireet voidaan saada riittävästi hallintaan ottamalla kaksi kertaa päivässä lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyylifenidaattihydrokloriditabletteja. Lääkeaineen välittömästi vapauttavien metyylifenidaattitablettien pienien ilta-annoksen etuja ja haittoja on arvioitava nukahtamisvaikeuksiin nähden.

Jos lisäännos lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyylifenidaattitabletteja on tarpeen myöhemmin päivällä, hoitoa ei saa jatkaa Medikinet CR -säädellysti vapauttavilla kapsleilla, paitsi jos tiedetään, että sama lisäännos tarvitaan myös tavanomaisten lääkeaineen välittömästi vapauttavien metyylifenidaattihydrokloriditablettien aamupalan/lounaan yhteydessä otettavan vastaavan annoksen kanssa.

Valmistetta on käytettävä pienimpänä kokonaisvuorokausiannoksesta, jolla oireet saadaan tydyttävästi hallintaan.

Metyylifenidaattihydrokloridin enimmäisvuorokausiannos lapsilla on 60 mg.

Aikuiset

Metyylifenidaattioidon jatkaminen

Aikuispotilaat, joilla Medikinet CR -hoidosta on todettu selkeää hyötyä lapsuudessa ja/tai nuoruudessa, voivat jatkaa Medikinet CR -hoitoa aikuisiällä käyttäen aluksi samaa vuorokausiannosta (mg/kg). Annoksen muuttamisen tarpeellisuutta ja mahdollisuutta on arvioitava säännöllisesti tehon ja siedettävyyden perusteella.

Aikuiset, jotka eivät ole ennen käyttäneet Medikinet CR -valmistetta

Metyylifenidaattihoito vaatii aina yksilöllistä, tehoon ja siedettävyyteen perustuvaa annoksen säättämistä, koska yksilöllinen hoitovaste voi vaihdella merkittävästi. Näin ollen hoidon aloittaminen vaatii huolellista annoksen titrausta aikuisilla, jotka eivät ole ennen käyttäneet Medikinet CR - valmistetta. Annoksen titraus aloitetaan pienimmästä mahdollisesta annoksesta.

Suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa ja annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikoittain 10 mg:n suuruisina lisäyksinä vuorokausiannokseen todetun siedettävyyden ja tehon mukaan. Kokonaisvuorokausiannos jaetaan kahteen annokseen, jotka annetaan aamulla ja keskipäivällä.

Yksilöllisen titrauksen tarkoituksena on löytää pienin mahdollinen vuorokausiannos, jolla oireet saadaan tydyttävästi hallintaan.

Lapsiin ja nuoriin verrattuna aikuispotilaat saattavat tarvita suuremman vuorokausiannoksen perustuen potilaan painoon.

Enimmäisvuorokausiannos riippuu potilaan painosta, ja se saa olla korkeintaan 1 mg painokiloa kohti. Potilaan painosta riippumatta metyylifenidaattihydrokloridin suurin sallittu vuorokausiannos on 80 mg. Tätä annosta ei saa ylittää, koska tämän suurempia vuorokausiannoksia ei ole tutkittu klinisissä tutkimuksissa.

Pitkääikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyylifenidaatin turvallisuuhta ja tehoa pitkääikäiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito voidaan yleensä lopettaa murrosiän aikana tai sen jälkeen, kun sitä käytetään lapsilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö. Jos lääkäri päättää jatkaa metyylifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioida lääkevalmisteen pitkääikäiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyylifenidaattioidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa potilaan oireiden arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkevalmisteen käyttö lopetetaan välialkaisesti tai kokonaan.

Annoksen pienentäminen ja käytön lopettaminen

Lääkehoito on lopetettava, jos oireet eivät lievene, vaikka lääkettä on käytetty kuukauden ajan annostusta asianmukaisesti muuttaen. Jos oireet odotusten vastaisesti pahenevat tai muita haittataapumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

Iäkkäät potilaat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta yli 60-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät.

Alle 6-vuotiaat lapset

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaalle lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta riittämättömät.

Maksan vajaatoiminta

Medikinet-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita.

Munuaisten vajaatoiminta

Medikinet-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita.

Antotapa

Suun kautta.

Medikinet CR otetaan **aterian yhteydessä tai aterian jälkeen**, jotta lääkkeestä saadaan riittävän pitkäkestoinen vaikutus ja vältetään plasman korkeat pitoisuushuiput. Medikinet CR -säädellysti vapauttavien kapselien metyylifenidaattihydrokloridi imetyty huomattavasti nopeammin, kun lääkevalmiste otetaan tyhjään mahaan. Lääkeaineen vapautuminen ei ehkä kestä tällöin riittävän pitkään. Tästä syystä Medikinet CR -säädellysti vapauttavia kapseleita ei tulisi ottaa ilman ateriaa.

Lapset

Medikinet CR -säädellysti vapauttavat kapselit tulisi ottaa aamulla **aamiaisen yhteydessä tai sen jälkeen**.

Aikuiset

Medikinet CR tulisi ottaa aamulla ja lounasaikaan **aterian yhteydessä tai aterian jälkeen**.

Kapselit voidaan niellä kokonaisina nesteen kanssa tai vaihtoehtoisesti ne voidaan avata ja kapselin sisältö sekoitata pieneen määriin (ruokaluskalliseen) omenasosetta tai jogurtta, joka on otettava heti eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Sekoituksen ottamisen jälkeen on juotava nestettä, esim. vettä. Kapseleita ja kapselien sisältöä ei saa pureksella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Glaukooma.
- Feokromosytooma.
- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibeliiden monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta näiden lääkevalmisteiden käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpainekriisi (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsemurhataipumus, psykoottiset oireet, vakavat mielialahäiriöt, mania, skitsofrenia, psykopaattinen tai rajatilapersoonallisuushäiriö.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vakava ja jaksoittain ilmenevä (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö (joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa).
- Sydän- ja verisuonitaudit, kuten vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava

valtimosairaus, rasitusrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.

- Aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurusma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.
- Potilaat, joilla on aiemmin ollut huomattavaa mahanesteen hapottomuutta (pH-arvo yli 5,5), H₂-reseptorin salpaajahoidon, protonipumpun estäjien käytön tai antasidihoidon yhteydessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville potilaille, ja lääkevalmisteen käyttöä koskeva päätöksen saa tehdä vasta, kun potilaan oireiden vaikeus- ja kroonisuuksaste on arvioitu huolellisesti. Kun hoitoa harkitaan lapselle, oireiden vaikeus- ja kroonisuuksaste suhteessa lapsen ikään (6–18 vuotta) on arvioitava huolellisesti.

Pitkääikainen käyttö (yli 12 kuukautta)

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkääikäiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Pitkäkestoisista lääkehoitoista (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua (lapset), painoa, ruokahalua, uusien psykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää säännöllisesti seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psykkiset häiriöt on kerrottu seuraavassa ja niitä voivat olla (mutta ne eivät rajoitu vain näihin) motoriset tai äänelliset nykimisoireet (tics), aggressiivinen tai vihamielinen käytös, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, masennus, psykoosi, mania, harhaluulot, ärtyvyys, spontaanisuuden puute, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveratio).

Jos lääkäri päättää jatkaa metyylifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioda lääkevalmisteen pitkääikäiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioda potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyylifenidaattihoidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa potilaan oireiden arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säälyä myös silloin, kun lääkevalmisteen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

Käyttö iäkkäille potilaille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta yli 60-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät.

Käyttö alle 6-vuotiaalle lapsille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaalle lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Sydän- ja verisuonitaudit

Kun potilaalle harkitaan stimulanttihoitoa, pitää selvittää tarkasti hänellä mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset tai malignit rytmihäiriöt) ja potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen. Jos potilaalla metyylifenidaattihoidon aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasitusrintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyylifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Myös aikuisilla ADHD-potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin muutoksia diastolisessa ja systolisessa verenpaineessa. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä, mutta terveydellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei

klinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois. **Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen.** Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyylifenidaattihoito on vasta-aiheista.

Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata tarkoin. Verenpaine ja sydämen syketiheys kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein. Metyylifenidaatin käyttö on lopetettava potilailla, joiden hoidossa esiintyy toistuvasti takykardiaa, rytmihäiriötä tai kohonnutta systolistä verenpainetta (>95. persentili), ja lähetteen antamista kardiologille on harkittava.

Metyylifenidaatin käyttö on vasta-aiheista tiettyjen todettujen sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, ellei sydänlääkäriä ole konsultoitu (ks. kohta 4.3).

Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänviat tai muut vakavat sydänsairaudet
Keskushermosta stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia lapsilla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkytkestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella potilaille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriötä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkkyyttään stimulanttilääkkeiden symptomimeettisille vaikuttuksille.

Aikuiset

Äkillisiä kuolemantapauksia, aivohalvauksia ja sydäninfarkteja on raportoitu aikuisilla, jotka ovat käyttäneet stimulantteja tavanomaisilla annoksilla ADHD:n hoitoon. Vaikka stimulanttien osuutta näissä aikuisista tapauksissa ei tiedetä, aikuisilla on lapsia suurempi todennäköisyys saada vakavia rakenteellisia sydänpoikkeavuuksia, kardiomyopatiaa, vakavia sydämen rytmihäiriötä, sepelvaltimotautia tai muita vakavia sydänongelmia. Aikuisia, joilla on tällaisia poikkeavuuksia, ei myöskään yleensä pitäisi hoitaa piristävillä lääkkeillä.

Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat

Keskushermosta stimuloivien lääkkeiden väärinkäytöön saattaa liittyä äkkikuolemia tai muita vakavia kardiovaskulaarisia haittoja.

Aivoverenkiertohäiriöt

Kohdassa 4.3 kerrotaan aivoverenkiertohäiriöistä, joiden yhteydessä metyylifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyylifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärissä käynnillä.

Aivojen verisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä kun potilaas altistuu metyylifenidaatille. On vain vähän näyttöä siitä, että suuremman riskin omaavat potilaat voidaan tunnistaa, ja oireiden ilmeneminen voi olla ensimmäinen viittaus taustalla olevaan sairauteen. Aikaisessa vaiheessa tehty diagnoosi, joka perustuu voimakkaaseen epäilyyn, voi mahdollistaa metyylifenidaattihoidon nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, joilla ilmenee metyylifenidaattihoidon aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön ja puheen, kielen tai muistin heikkeneminen.

Metyylifenidaattihoito ei ole vasta-aiheista hemiplegistä CP-oireyhtymää sairastaville.

Priapismi

Metyylifenidaattivalmisteiden käytön yhteydessä on saatu ilmoituksia pitkittyneistä ja kivuliaista erektilioista etenkin muutettaessa metyylifenidaattihoito-ohjelmaa. Potilaiden, joille kehittyy

poikkeuksellisen pitkään kestäviä tai toistuvia ja kivuliaita erektoita, olisi hakeuduttava välittömästi hoitoon.

Psyykkiset häiriöt

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttilihoitoa määrättääessä. Ennen metyylifenidaattihoidon aloittamista potilas on arvioitava jo olemassa olevien psykiatristen häiriöiden osalta ja selvitetävä niiden esiintyminen suvussa (ks. kohta 4.2). Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyylifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

Potilas on tutkittava uusien tai pahentuneiden psyykkisten häiriöiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärissä käynnillä. Hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

Psykoottisten tai maanisten oireiden pahaneminen

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen

Tavanomaisilla annoksilla metyylifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) potilaille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa (ks. kohta 4.8). Jos maanisia tai psykoottisia oireita ilmenee, niiden mahdollinen yhteys metyylifenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uitta tai pahentuva aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyden ilmenemisen tai pahanemisen varalta on aiheellista metyylifenidaattihoidon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärissä käynnillä. Lääkärin on arvioitava annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, pitäen mielessä, että annoksen suurentaminen tai pienentäminen voi olla tarpeen. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

Itsemurhataipumus

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkehoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahanemista ja sen mahdollista yhteyttä metyylifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyylifenidaattihoidon mahdollista lopettamista pitää harkita.

Nykimishäiriöt (tics)

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahanemista. Touretten oireyhtymän pahanemista on myös raportoitu (ks. kohta 4.8). Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja potilas on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyylifenidaattihoidon aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärissä käynnillä.**

Ahdistuneisuus, kiihyneisyys tai jännittyneisyys

Ahdistuneisuutta, kiihyneisyyttä ja jännittyneisyyttä on raportoitu metyylifenidaatilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä ahdistuneisuuden, kiihyneisyyden tai jännittyneisyyden pahanemista. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. **Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärissä käynnillä.**

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntainen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntainen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyylifenidaattioidon aloittamista potilaat, joilla on samanaikaisia masennusoireita, pitäisi tutkia riittävän tarkasti sen selvittämiseksi, onko heillä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski. Tällaiseen tutkimukseen pitäisi kuulua yksityiskohtainen psykiatristen taustatietojen, kuten suvussa aiemmin esiintyneiden itsemurhien, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen, tarkka selvittäminen. **Näiden potilaiden tarkka ja säännöllisesti seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psyykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärissä käynnillä.**

Kasvu ja paino

Lapsilla on metyylifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista. Painonlaskua on raportoitu metyylifenidaatilla hoidetuilla aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Metyylifenidaatin vaikutusta lapsen lopulliseen pituuteen ja painoon ei tiedetä ja sitä tutkitaan parhaillaan.

Kasvua on seurattava metyylifenidaattioidon aikana. Lapsen pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein kasvukäyrästöön. Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua tilapäisesti keskeyttämään. Aikuisten painoa on seurattava säännöllisesti.

Kouristuskohtaukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyylifenidaattia epilepsiaa sairastaville. Metyylifenidaatti saattaa madaltaa kouristuskynnystä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuksia, potilailla, joilla on ollut EEG-poikkeamia ilman kouristuskohtauksia, ja harvoin potilailla, joilla ei ole ollut kouristuskohtauksia tai EEG-poikkeamia. Jos kouristuskohtauksia ilmenee aiempaa useammin tai ensimmäistä kertaa, metyylifenidaatin käyttö on lopetettava.

Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja pähdekkäyttöön luovuttaminen

Potilaita pitää seurata tarkoin metyylifenidaatin mahdollisen pähdekkäyttöön luovuttamisen, virheellisen ja väärinkäytön riskin varalta.

Metyylifenidaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on todettu lääkeaine- tai alkoholiriippuvuus, koska käyttöön voi liittyä väärinkäytön, virheellisen käytön ja pähdekkäyttöön luovuttamisen mahdollisuus.

Pitkäaikainen metyylifenidaatin väärinkäyttö voi aiheuttaa huomattavan toleranssin ja psyykkistä riippuvuutta, johon liittyy eriasteista epänormaalista käyttäytymistä. Psykoottisia episodeja voi ilmetä, etenkin parenteraalisen väärinkäytön yhteydessä.

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen pähteiden väärinkäyttö pitäisi ottaa huomioon, kun harkitaan aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitovaihtoehtoja. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääke- tai alkoholiriippuvuudesta kärsineiden potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, koska tällaiset potilaat saattavat suurentaa annosta oma-aloitteisesti.

Metyylifenidaatti ja muut stimulantit eivät välittämättä sovi sellaisille potilaille, joilla on suuri pähteiden väärinkäytön riski ja heidän kohdallaan pitää harkita muuta kuin stimulanttihoitoa.

Hoidon lopettaminen

Lääkehoidon lopettamista on seurattava tarkoin, koska se voi tuoda esiin taustalla olevan masennuksen samoin kuin kroonisen ylivilkkauden. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.

Väärinkäytön lopettamista on seurattava tarkoin, koska vaikeaa masennusta voi ilmetä.

Väsymystilat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyn eikä hoitoon.

Metyylifenidaattilaakemuodon valinta

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyylifenidaattivalmisteen ja lääkemuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta. Aikuisilla on käytettävä vain Medikinet CR -valmistetta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos metyylifenidaatin pitkävaikuttelua käytetään vuorotellen, koska näiden lääkemuotojen välillä on eroja annostelutiheyden, ruuan kanssa antamisen ja lääkkeen saavutettujen plasmapitoisuksien suhteen.

Lääkeaineiden seulonta

Tämä valmiste sisältää metyylifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriokokereissa ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

Urheilijoiden on oltava tietoisia siitä, että tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Metyylifenidaatin käytöstä potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta.

Hematologiset vaikutukset

Metyylifenidaatin turvallisutta pitkäaikaiskäytössä ei täysin tunneta. Jos potilaalle kehittyy leukopenia, trombosytopenia, anemia tai muita muutoksia, kuten vakavaan munuais- tai maksasairauteen viittaavia muutoksia, hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. kohta 4.8).

Apuaineet: sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltoosin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Apuaineet: natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ei tiedetä, miten metyylifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyylifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkkeiden terapeuttiinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyylifenidaatin metabolismaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n indusorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyylifenidaatin farmakokinetiikkaan. Käänteisesti metyylifenidaatin d- ja l-enantiomeerit eivät myöskään merkittävästi estä sytokromi P450 1A2:ta, 2C8:ta, 2C9:ta, 2C19:ta, 2D6:ta, 2E1:ta tai 3A:ta.

On kuitenkin olemassa viitteitä siitä, että metyylifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsantien (esim. fenobarbitaalini, fenytoiniini, primidonini) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metabolismaa. Kun metyylifenidaattihoito aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti

käytettävien lääkevalmisteiden annostusta ja määrittää plasman lääkeaineepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisajan).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Käyttö verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainetta alentavien lääkeaineiden vaikutusta.

Käyttö verenpainetta kohottavien lääkevalmisteiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyylifenidaattia muiden myös verenpainetta kohottavien lääkeaineiden kanssa (ks. myös kohdat, joissa kerrotaan kardiovaskulaarisista ja aivoverenkiertohäiriöistä kohdassa 4.4).

Mahdollisen verenpaineekriisin vaaran vuoksi metyylifenidaatin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita hoidetaan (parhaillaan tai edeltävien kahden viikon aikana) epäselektiivisillä irreversiibeleillä MAO:n estäjillä (ks. kohta 4.3).

Käyttö alkoholin kanssa

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkeaineiden, myös metyylifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Erittäin korkeiden alkoholipitoisuksien yhteydessä kineettinen profili saattaa muuttua nopeammin vapautuvaksi. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

Käyttö halogenoitujen anesteettien kanssa

Kirurgisen toimenpiteen aikana on verenpaineen ja syketihedyn äkillisen kohoamisen riski. Jos potilaalle on suunniteltu kirurginen toimenpide, metyylifenidaattihoito pitäisi keskeyttää toimenpidepäiväksi.

Käyttö keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien (esim. klonidiinin) kanssa

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien äkkikuolemia, on raportoitu, kun metyylifenidaattia on käytetty samanaikaisesti klonidiinin kanssa. Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

Käyttö dopaminergisten lääkeaineiden kanssa

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyylifenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkeaineiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa. Koska metyylifenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyylifenidaatin käytöön saattaa liittyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti suorien ja epäsuorien dopamiiniagonistien kanssa (mukaan lukien dopa ja trisykliset masennuslääkkeet) tai yhdessä dopamiiniagonisteja sisältävien psykoosilääkkeiden kanssa.

Käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Medikinet CR -säädellysti vapauttavia kapseleita ei saa käyttää yhdessä H₂-reseptorin salpaajien, protonipumpun estäjien eikä antasidien kanssa, koska se voi johtaa vaikuttavan aineen kokonaismäärän nopeutuneeseen vapautumiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsittei noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta ja erityisesti sikiön takykardiaa ja hengitysvaikeuksia on ilmoitettu spontaaniraporteissa.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta vain emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Metyylifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

Imetyks

Metyylifenidaattia on löydetty metyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

Yhdessä tapauksessa imeväisikäisellä lapsella todettiin yksilöimätöntä painon laskua altistuksen aikana, mutta lapsi toipui ja paino nousi sen jälkeen, kun äiti lopetti metyylifenidaattiroidon. Mahdollista riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Päättös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyylifenidaattihoito tai pidättää metyylifenidaattiroidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koituvan hyöty lapselle ja lääkehoidosta koituvan hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Metyylifenidaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu klinisesti merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Metyylifenidaatti parantaa tarkkaavaisuutta. Metyylifenidaatti voi kuitenkin aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriötä, mukaan lukien akkomodaatiovaikeuksia, kahtena näkemistä, näön hämärtymistä, hallusinaatioita ja muita keskushermoston haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Medikinet CR -valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta pitää varoittaa näistä mahdollisista vaikutuksista ja häntä on kehotettava välttämään mahdolisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos hänellä ilmenee tällaisia vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Medikinet CR -valmisten klinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyylifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Medikinet CR -valmisteella ilmoitettujen ja metyylifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistihenkissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistihelys oli suurempi. Taulukko perustuu lapsia, nuoria ja aikuisia koskeviin tietoihin.

Esiintymistihetyt:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arvointiin).

Elinjärjestelmä luokka	Esiintymistihleys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Nasofaryngiitti	Gastroenteriitti			
Veri ja imukudos					Leukopenia, trombosytopenia, anemia,	Pansytopenia

				t rombosytoopee nin purppura		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyyssreaktiot kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, a urikulaarinen turvotus, vesikellot, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina*, ihottumat ja äkillinen ihottuma*			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus*	Heikentynyt ruokahalu**	Ruokahalutto muus, kohtalaisesti heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkääikaiskäytössä lapsilla*				
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus, hermostuneisuus	Poikkeava käytös, aggressio*, tunnelabiliteetti, kiihyneisyys*, ruokahaluttomuus, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, levottomuus*, unihäiriö**, sukupuolivietin väheneminen**, paniikkikohtaus***, stressi***, braksismi***	Hypervigilanssi, kuulo-, näkö- ja tuntoharhat*, mielialan muutokset, mielialan vaihtelut, vihaisuus, itsemurha-ajatuksit*, itkuisuus, psykoottiset häiriöt*, nykimisoire* tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, jännittyneisyys***	Mania*, desorientaatio, sukuvaluvietyt häiriöt	Itsemurhayrit (myös toteutunut sukupuoliviettiemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatuksit, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen	Harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, riippuvuus, logorrea. Väärinkäytö ja riippuvuutta on raportoitu useammin välittömästi lääkeainetta vapauttavilla lääkemuodoilla.
Hermosto	Päänsärky	Vapina**, uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia, sykometorinen hyperaktiivisuus	Sedaatio, akatisia***	Kouristukset, koreaatetoidiset liikkeet, aivoinfarktista johtuva paraneva neurologinen puutostila (RIND), maligni	Aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiehtotapahtumat, aivovaltimotulehdus,	

					neuroleptioire yhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapausissa potilaat saivat myös muita lääkeaineita, jotnen metyylifenidaatin vaikutus on epäselvä).	aivovaltimotukos), Grand mal - kohtaukset*, migreeni, parestesia\$, afasia\$, dysfemia
Silmät			Kahtena näkeminen, näön hämärtyminen	Akkomodaati ovaikeudet, mydriasi, näkökyvyn häiriö		Kuiva silmä\$, korkea silmänpaine
Sydän*		Takykardia**, sydämentykyys, rytmihäiriöt	Rintakipu	Angina pectoris	Sydänpysähdyys, sydäninfarkti	S upraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit, sydänvaivat\$
Verisuonisto*		Kohonnut verenpaine, raajojen kylmyys**			Aivovaltimot ulehdus ja/tai -tukos, Raynaud'n oireyhtymä	Kuumotus\$, kuumat aallot\$
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, nielun ja kurkunpään kipu, hengenahdistu s**				Suunielunkipu\$, nenäverenvuoto\$
Ruoansulatusel imistö	Pahoinvointi*, suun kuivuminen**	Vatsakipu, ripuli, mahavaivat, oksentelu – nämä ilmenevät useimmiten hoidon alussa ja niitä helpottaa ruoan nauttiminen yhdessä lääkkeen kanssa, dyspepsia***, hammassärky***	Ummetus			Yököty\$
Maksa ja sappi			Maksaentsyy mien kohoaminen		Poikkeava maksan toiminta, mukaan lukien	

					maksakooma	
Iho ja ihonalainen kudos		Liakahikoilu* *, hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	A ngioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet	Makulaarinen ihottuma, eryteema	Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma	Ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	Lihaskipu, lihasnykäykset, lihaskireys** *		Lihaskrampit	Leukalukko***
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuu s			Virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat				Gynekomastia		E rektiohäiriöt, priapismi, erektoiden lisääntymine n ja pitkittynyt erektilio, rintakipu\$
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kasvun hidastuminen pitkääikaisen käytön aikana lapsilla*, sisäisen levottomuuden tunne***, väsymys**, jano***		Äkillinen sydänkuolem a*		Erittäin korkea kuume, tarkkaavaisu ushäiriö\$, influenssan kaltainen sairaus\$, astenia\$, janos\$, epämukavuu s rinnassa
Tutkimukset		Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku*	Sydämen sivuääni*, maksientsyy miarvojen nousu		Suurentunut alkaliinifosfataasiarvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihiuhtaleiden määrän pieneminen, valkosolumääränpoikkeama	Veren tyretropiini pitoisuuden suureneminen\$
Sosiaaliset olosuhteet						Kumppanin stressi\$, perheen stressi\$
Kuulo ja tasapainoelin						Tinnitus\$

* Ks. kohta 4.4.

** Aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset, joita ilmoitettiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla.

*** Perustuu aikuisten ADHD-tutkimuksissa laskettuun esiintymistihetyteen (lasten tutkimuksissa ei raportoitu yhtään tapausta).

⁸ Yleisyyys perustuu aikuispotilailla tehdystä klinisistä tutkimuksista, mutta se voi olla merkityksellinen myös lapsille ja nuorille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Medikinet CR -kapseleiden pitkäkestoinen vapautuminen on huomioitava hoidettaessa yliannostuspotilaita.

Merkit ja oireet

Pääasiassa keskushermiston ja sympaattisen hermoston ylikiihottumisesta johtuvia akuutin yliannostuksen oireita voivat olla oksentelu, agitaatio, vapina, hyperrefleksia, lihasten nykiminen, kouristukset (joita voi seurata kooma), euforia, sekavuus, aistiharhat, delirium, hikoilu, kasvojen punoitus, päänsärky, hyvin korkea kuume, takykardia, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, hypertensio, silmien mustuaisten laajeneminen, limakalvojen kuivuminen ja rabdomyolyysi.

Hoito

Metyylifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta.

Hoito käsitteää asianmukaiset elintoiimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojahtava itse aiheutetuilla vammoilta ja ulkoisilta ärsykkeiltä, jotka voisivat lisätä ylikiihottuneisuutta entisestään. Jos merkit ja oireet eivät ole liian vaikeita ja potilas on tajuissaan, mahan sisältö voidaan tarvittaessa tyhjentää oksennuttamalla tai mahahuuhotelulla. Ennen mahahuuhotelua mahdollinen agitaatio ja kouristukset on saatava hallintaan ja hengitystiet on pidettävä avoinna. Lääkeaine voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihiiltä ja ulostusläkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhotelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiiniin.

Tehohoitoa on annettava riittävän verenkiuron ja hengityksen ylläpitämiseksi; hyvin korkea kuume saattaa vaatia potilaan viilentämistä ulkoisesti.

Peritoneaalidialyyzin tai hemodialyyzin tehoa metyylifenidaattihydrokloridin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMNAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermosta stimuloivat lääkeaineet, keskushermosta stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympathomimeetit

ATC-koodi: N06BA04

Vaikutusmekanismi

Medikinet CR on keskushermosta heikosti stimuloiva aine, jonka vaikutus on voimakkaampi psykkisiin kuin motorisiin toimintoihin. Sen vaikutustapaa ihmiseen ei tunneta täysin, mutta

vaikutusten oletetaan johtuvan lisämunuaiskuoren stimulaatiosta ja mahdollisesti retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän stimulaatiosta.

Mekanismia, jolla Medikinet CR -valmisten psykkiset ja käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset ilmenevät potilaissa, ei tunneta täysin eikä sitovaa näyttöä ole siitä, miten nämä vaikutukset liittyvät keskushermiston tilaan. Sen oletetaan estäävän noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun ja lisäävän näiden monoamiinien vapautumista hermosolujen ulkopuoliseen tilaan. Medikinet CR on metyylifenidaatin d- ja l-threo-enantiomeerien raseeminen seos. D-enantiomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-enantiomeeri.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sen jälkeen, kun Medikinet CR hyväksyttiin lasten ja nuorten ADHD:n hoitoon, valmistetta on tutkittu kahdessa aikuisille potilaille tehdynässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa klinisessä tutkimuksessa. EMMA-tutkimuksessa (1) tutkittiin 363:a potilasta 24 viikon ajan. QUMEA-tutkimuksessa (2) 162 potilasta sai hoitoa yhteensä 20 viikon ajan. Tutkimuksen kaksoissokkojakso kesti kahdeksan viikkoa, minkä jälkeen kaikkien potilaiden hoitoa jatkettiin Medikinet CR -valmisteella avoimessa 12 viikkoa kestäneessä tutkimusjaksossa. Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tavoiteparametri oli WRI-pistemääärän pienenneminen (Wender-Reimherr-Interview = WRAADDS). Mittausajankohta oli viikko 24 (tutkimus 1) tai viikko 8 (tutkimus 2).

Vuorokausianosta nostettiin yksilöllisesti viikoittain hoitotehon ja siedettävyyden mukaan aloitusannoksesta 10 mg/vrk (tutkimus 1) tai 0,5 mg/kg (tutkimus 2). Annos sai olla enintään 60 mg/vrk (tutkimus 1) tai 1 mg/kg (tutkimus 2). Keskimääräinen metyylifenidaattiannos päättäpahtuman kohdalla oli ensimmäisessä tutkimuksessa pienempi (0,55 mg/kg; pienin annos 10 mg/vrk ja suurin 60 mg/vrk) kuin toisessa tutkimuksessa (keskimäärin 0,9 mg/kg; pienin annos 20 mg/vrk ja suurin 120 mg/vrk). Koko tutkimuspotilasjoukossa laskennallisen vaikutuksen koon todettiin olevan suurempi annettaessa suurempaa keskimääräistä annosta (0,9 mg/kg), kuten QUMEA-tutkimuksessa tehtiin. Tutkimuksista saatin vain vähän tietoa yli 80 mg:n vuorokausianoksista, sillä vain kaksi potilasta sai metyylifenidaattia 120 mg/vrk.

Sukupuoleen liittyvä annosvaikutus

Ensimmäisen tutkimuksen (EMMA) tulosten mukaan ei voida sulkea pois sukupuoleen liittyviä eroja vasteessa metyylifenidaattihoitoon tai mahdollisuutta, että naiset voisivat hyötyä pienemmistä annoksista. Miehillä teho osoitettiin ainoastaan suurimmilla metyylifenidaattihydrokloridannoksilla > 0,7 mg/kg, mutta naisilla myös pienillä (< 0,3 mg/kg) ja keskisuurilla (0,3–0,7 mg/kg) annoksilla. Oireiden vähentämisen osalta suurta annosta saaneiden ryhmän naisilla ei osoitettu merkitseväätä vaikutusta, ja vasteen saaneiden osuuden osalta teho oli verrannollinen pienempää annoksia saaneissa ryhmissä todettuun tehoon.

Sukupuoleen liittyviä eroja ei pystytty vahvistamaan luotettavasti toisessa tutkimuksessa (QUMEA), sillä siinä ei käytetty pieniä annoksia ja vain muutamia potilasta hoidettiin keskisuurilla annoksilla. Suurta annosta saaneiden ryhmässä vasteen saaneiden naisten osuus oli metyylifenidaattia saaneilla merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Miesten osalta tulos ei ollut merkitsevä. Ensisijaisen tavoiteparametrin (WRI-pistemääärän pienenneminen viikolla 8) osalta pistemäärä pieneni sekä miehillä että naisilla merkitsevästi lumeryhmään verrattuna.

Koko tutkimuspotilasjoukosta saatin seuraavat tiedot:

EMMA-tutkimuksessa WRI-kokonaispistemääärän muutos viikolla 24 lähtötilanteeseen verrattuna oli metyylifenidaattia saaneessa ryhmässä -18,88 ja lumeryhmässä -13,99. Vaikutuksen koko oli 0,39, 95 %:n CI (0,18, 0,63; vaikutuksen koon osalta), $p=0,002$ (varianssianalyysi, jossa puuttuvat arvot laskettiin LOCF-menetelmällä). QUMEA-tutkimuksessa muutos viikolla 8 lähtötilanteeseen verrattuna oli metyylifenidaattiryhmässä -13,2 ja lumeryhmässä -6,2. Vaikutuksen koko oli 0,54, 95 %:n CI (0,22, 0,85; vaikutuksen koon osalta), $p=0,0001$ (varianssianalyysi, jossa puuttuvat arvot laskettiin LOCF-menetelmällä).

Uudelleen laskettu vasteen saaneiden potilaiden osuus määritettiin seuraavasti: vasteen saaneet: potilaat, joiden WRAADDS-pistemäärä pieneni vähintään 30 % ja jotka eivät keskeyttäneet

tutkimusta; potilaat, jotka eivät saaneet vastetta: potilaat, joiden WRAADDS-pistemäärä pieneni edellä mainittua vähemmän tai jotka lopettivat tutkimuksen kesken mistä tahansa syystä (tämä aiheutti puuttuvien arvojen esiintymisen viikolla 24 tai 8). EMMA-tutkimuksessa uudelleen laskettu vasteen saaneiden osuus oli metyylifenidaattiryhmässä 128 (53 %) ja lumeryhmässä 44 (37 %) (viikko 24, Fisherin tarkka testi, kaksipuolin, 0,0051). QUMEA-tutkimuksessa uudelleen laskettu vasteen saaneiden osuus viikolla 8 oli metyylifenidaattiryhmässä 41 (49 %) ja lumeryhmässä 14 (18 %) (Fisherin tarkka testi, kaksipuolin, p< 0,0001).

Medikinet CR -valmistetta tutkittiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa klinisessä jatkotutkimuksessa (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study eli COMPAS-tutkimus) 433 aikuispotilaalla. Tutkimuksessa käytettiin Medikinet CR -valmistetta, joka on rekisteröity Saksassa nimellä "Medikinet adult".

Tutkimushenkilöt saivat joko kognitiivista ryhmäpsykoterapiaa tai yksilöllistä klinistä hoitoa, johon sisältyi yksityisten terapiakäyntien mahdollisuus päivittään annettavan Medikinet CR- tai lumelääkeannoksen lisäksi. Hoitoa annettiin 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen tulos oli ADHD-oireiden väheneminen, joka ilmeni CAARS-O-arvon pienemisenä: L-arvo lähtötilanteesta ensimmäisten 12 hoitoviikon loppuun. Ryhmäterapien tai klinisen hoidon yhdistäminen Medikinet CR -valmisteen käyttöön toimi paremmin kuin sama yhdistelmä yhdistettyä lumelääkkeen käyttöön tarkasteltaessa ADHD-oireiden paranemista. ADHD-oireet paranivat merkittävästi Medikinet CR -hoidon aikana (n = 210; korjattu keskimääräinen ADHD-indeksi, 16,2; ES = -0,81) verrattuna lumelääkkeeseen (n = 209; korjattu keskimääräinen ADHD-indeksi, 17,9; ES = -0,50). Ero oli tilastollisesti merkittävä (ero ADHD-indeksissä Medikinet CR vs. Plasebo -1.7; 97,5 % CI; -3,0 vs. -0,4; 95 % CI; -2..8 vs. -0..6; P = ..003). Keskimääräinen (SD) vuorokausiannos 179 potilaalla, jotka saivat Medikinet CR -valmistetta, oli 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-tutkimus osoitti, että aikuisilla valvotuissa olosuhteissa annettava psykologinen hoito johtivat parempaan hoitotulokseen (52 viikossa) yhdistettyä Medikinet CR -hoitoon verrattuna lumelääkehointoon.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Medikinet CR -säädellysti vapauttavien kapseleiden vaikuttavan aineen vapautumisella on kaksivaiheinen profili plasmassa, jolloin pitoisuuskäyrässä ilmenee aluksi terävästi suureneva pitoisuus samalla tavoin kuin metyylifenidaattihydrokloridin välittömästi vapauttavien tabletteitten ottamisen jälkeen sekä toinen pitoisuuden suureneminen noin kolme tuntia myöhemmin, minkä jälkeen pitoisuus pienenee vähitellen.

Kun aikuinen ottaa valmistetta aamulla aamaisen jälkeen, kovan kapselin välittömästi vapautuva lääkeaine liukenee nopeasti ja saa plasmassa aikaan alkuvaiheen huippupitoisuuden. Kun kapseli on kulkenut mahan läpi ohutsuoleen, kovan kapselin lääkeaineen hitaasti vapauttava osa vapauttaa oman metyylifenidaattihydrokloridiannoksensa. Tämän tuloksena muodostuu 3–4 tunnin tasannevaihe, jolloin pitoisuuden laskevat enintään 75 prosenttiin plasman huippupitoisuudesta. Kerran päivässä otettuna imetyyneen metyylifenidaattihydrokloridin määrä on verrattavissa tavanomaiseen lääkeaineen välittömästi vapauttavan lääkemuodon ottamiseen kaksi kertaa vuorokaudessa.

Medikinet CR -säädellysti vapauttavissa kapseleissa yhdistyvät vaikutuksen nopean ilmenemisen edut pitkäkestoisena vaikutuksen tasannevaiheeseen.

Kun kerran vuorokaudessa otettavaa Medikinet CR 20 mg -valmistetta otettiin aamaisen jälkeen, mitattiin seuraavat farmakokineettiset muuttujat:

$$C_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}, t_{\max} = 2,75 \text{ h}, AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng.h.ml}^{-1} \text{ ja } t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$$

AUC-arvo ja plasman huippupitoisuus ovat suhteessa annokseen.

Ruoan vaikutus

Ruokailun yhteydessä otettuna rasvapitoinen ruoka hidastaa imeytymistä (t_{max}) noin 1,5 tuntia. Medikinet CR -säädellysty vapauttavien kapselien hyötyosuudessa ei ole eroa tavallisen tai kaloripitoisen aamiaisen jälkeen. Plasmakäyrät osoittavat altistuksen olevan samankaltainen imeytymisnopeuden ja -laajuuden suhteen.

Medikinet CR -säädellysty vapauttavat kapselit on otettava aamiaisen yhteydessä tai sen jälkeen. Ruoka vaikuttaa imeytymiseen hidastaen sitä merkittävästi ja asianmukaisesti. Tämän vuoksi lääkkeen ottaminen ruoan kanssa on perusteltua. Ruovan laadun suhteen ei ole tarpeen antaa suosituksia. Kapseleiden otto ilman ateriaa voi aiheuttaa riskin, että suuri määrä lääkeainetta vapautuu lyhyessä ajassa (dose dumping).

Rakeiden ottaminen

Medikinet CR –säädellysty vapauttavien kapseleiden sisältämien rakeiden huippupitoisuus (c_{max}), aika huippupitoisuuden saavuttamiseen (t_{max}) ja AUC-arvo ovat samankaltaiset (bioekivalentit) avaamattomiin kapseleihin nähden. Medikinet CR -säädellysty vapauttavat kapselit voidaan sen vuoksi ottaa joko avaamattomina kapseleina tai kapselit voidaan avata ja niiden sisältö niellä pureskelematta heti, kun se on sekotettu omenasoseeseen tai vastaavaan pehmeään ruokaan.

Systeeminen hyötyosuus

Laajan ensikierron metabolian vuoksi systeeminen hyötyosuus on noin 30 % (11-51 %) annoksesta.

Jakautuminen

Metyylifenidaatti ja sen metaboliitit jakautuvat veressä plasmaan (57 %) ja erytrosyytteihin (43 %). Metyylifenidaatin ja sen metaboliittien sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (10–33 %). Jakautumistilavuus on laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 2,2 l/kg (d-metyylifenidaatin $2,65 \pm 1,1$ l/kg ja l-metyylifenidaatin $1,8 \pm 0,9$ l/kg).

Eliminaatio

Metyylifenidaatti eliminoituu plasmasta siten, että sen keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Keskimääräinen puhdistuma on laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 0,565 l/h/kg (d-metyylifenidaatin $0,40 \pm 0,12$ l/h/kg ja l-metyylifenidaatin $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg). Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen noin 78–97 % annoksesta erittyy 48–96 tunnin kuluessa metaboliitteina virtsaan ja 1–3 % ulosteisiin. Virtsasta on havaittavissa vain pieniä määriä (< 1 %) muuttumatonta metyylifenidaattia. Huomattava osuus (89 %) laskimoon annetusta annoksesta eliminoituu 16 tunnin kuluessa virtsan kautta ritaliinihappona, oletettavasti pH-arvosta riippumatta.

Ritaliinihapon munuaispuhdistuma voi heikentyä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan 2-fenyli-2-piperidyylietikkahappona (PPAA, 60–86 %).

Farmakokinetiikka erityisissä potilaryhmässä

Pediatriset potilaat

Medikinet CR -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. Metyylifenidaatin farmakokinetiikassa ei ole ilmeisiä eroja ylivilkkailla / ADHD:sta kärsivillä lapsilla ja vapaaehtoisilla terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä.

Läkkääät potilaat

Medikinet CR -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Eliminaatiosta saadut tiedot potilaista, joiden munuaisten toiminta on normaali, viittaavat siihen, että muuttumattoman metyylifenidaatin munuaispuhdistuma ei todennäköisesti heikkenisi lainkaan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. PPAA:n munuaispuhdistuma saattaisi kuitenkin heiketä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Rotalla ja hirellä tehdyissä elinikäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin pahanlaatuisten maksakasvaimien lisääntymistä vain uroshirillä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Metylifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskyytyn tai hedelmällisyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten annosten pieninä kerrannaisina.

Raskaus, alkio/sikiön kehitys

Metylifenidaattia ei pidetä teratogeenisena rotille ja kaneille. Rotilla todettiin sikiötoksisuutta (eli koko poikueen menetyksiä) ja emotoksisuutta emolle haitallisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Kapselin sisältö:

Sokeripallot (sisältävätkä sakkarosia ja maissitärkkelystä)

Metakryylihappo-etyliliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Talkki

Trietyylisitraatti

Polyvinylalkoholi

Makrogoli 3350

Polysorbaatti 80

Natriumhydroksidi

Natriumlauryylisulfaatti

Simetikoni

Piidioksidi, vedetön, kolloidinen

Metyyliselluloosa

Sorbiinihappo

Indigokarmiini, alumiinilakka (E 132)

Kapselikuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Natriumlauryylisulfaatti

Puhdistettu vesi

Medikinet CR 10 mg / 20 mg kapseleissa lisäksi:

Erytrosiini (E 127)

Patenttisininen V (E 131)

Medikinet CR 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg kapseleissa lisäksi:

Erytrosiini (E 127)

Rautaoksidi, musta (E 172)

Indigokarmiini (E132)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasaumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 10 mg / 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasaumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 30 mg / 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasaumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasaumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasaumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauuskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 28970

10 mg: 22212

20 mg: 22213

30 mg: 22214

40 mg: 22215

50 mg: 31130

60 mg: 31131

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.6.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.6.2025

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Medikinet CR 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Medikinet CR 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Medikinet CR 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Medikinet CR 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Medikinet CR 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Medikinet CR 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Medikinet CR 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Medikinet CR 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 5 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 4,35 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 63,57 mg – 72,71 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 10 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 8,65 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 127,14 mg – 145,42 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 20 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 17,30 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 114,65 mg – 131,13 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 30 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 25,95 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 69,60 mg – 79,61 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 40 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 34,60 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 92,80 mg – 106,14 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 50 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 43,25 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 116,00 mg – 132,68 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 60 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 51,90 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 139,20 mg – 159,22 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 5 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Vit ogenomskinlig kapselstomme/ vit ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 10 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Vit ogenomskinlig kapselstomme/ lila ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 20 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Lila ogenomskinlig kapselstomme/ lila ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 30 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Ljusgrå ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 40 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Grå ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (18 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 50 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Violett ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (18 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 60 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Mörkviolett ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (19,4 mm) innehållande vita och blå korn.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn från 6 år och hos vuxna, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga.

Behandlingen ska initieras och övervakas av en läkare som är specialist på behandling av ADHD, såsom en barnläkarspecialist, en barn- eller ungdomspsykiatriker eller en vuxenpsykiatriker.

Särskilda diagnostiska överväganden vid ADHD hos barn

Diagnos ska ställas enligt de gällande kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD-10 och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symptom.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

Ett omfattande behandlingsprogram karakteriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symptom som kan inkludera kronisk anamnes av kort uppmärksamhetsperiod, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, obetydliga neurologiska tecken och onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårhetsgrad och kronicitet av barnets symptom i förhållande till barnets ålder.

Välvald utbildningsplacering är väsentligt, och psykosocialt ingripande är i allmänhet nödvändigt. Där enbart stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga måste beslutet att förskriva stimulantia grundas på en mycket noggrann bedömning av svårhetsgraden hos barnets symptom. Användning av metylfenidat ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt förskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

Särskilda diagnostiska överväganden vid ADHD hos vuxna

Diagnos ska ställas enligt de gällande kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. **Vuxna** med ADHD har symptommönster som kännetecknas av rastlöshet, otålighet och uppmärksamhet. Symtom som hyperaktivitet tenderar att minska med ökande ålder, vilket troligen beror på anpassning, nervsystemets utveckling och självmedicinering. Uppmärksamhetssymtom är mer framträdande och har större inverkan på vuxna med ADHD. Diagnos hos vuxna ska omfatta en strukturerad patientintervju för att fastställa aktuella symptom. Förekomst av ADHD i barndomen är ett krav och ska fastställas retrospektivt (på basen av patientens journal eller om sådan inte är tillgänglig genom lämpliga och strukturerade metoder eller intervjuer). Bestyrkande från tredje part är önskvärt och behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ska inte inledas om verifieringen av ADHD i barndomen är osäker. Diagnos ska inte ställas enbart på förekomst av ett eller flera symptom. Beslutet att använda stimulantia till vuxna måste grundas på en mycket noggrann bedömning och diagnosen ska omfatta måttlig till svår funktionsnedsättning i åtminstone två olika situationer (t.ex. sociala, akademiska och/eller arbetsrelaterade situationer) som påverkar flera aspekter av individens liv.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare som är specialist på behandling av ADHD, såsom en barnläkarspecialist, en barn- och ungdomspsykiater eller en vuxenpsykiater.

Undersökningar före behandling:

Om så krävs enligt nationell praxis, hos vuxna som inte tidigare har behandlats med Medikinet kapslar med modifierad frisättning, ska en kardiolog konsulteras före behandlingsstart för att utreda att det inte finns några kardiovaskulära kontraindikationer. Före förskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulära status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symptom, familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fortgående uppföljning:

Tillväxt, psykisk och kardiovaskulär status ska följas upp kontinuerligt (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad.
- Längd, vikt och aptit hos barn ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Vikt ska journalföras regelbundet, hos vuxna.
- Utveckling av nya eller försämring av existerande psykiatriska tillstånd ska följas upp vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje kontrollbesök.

Patienterna ska observeras beträffande risk för avsteg från dos, felanvändning och missbruk av metylfenidat.

Dostitrering:

Allmänt:

- Den behandlingsregim som ger tillfredsställande symptomkontroll med lägsta totala dagliga dos ska eftersträvas. Effekten inträffar inom en timme efter intag om dosen är tillräckligt hög.
- Barn ska inte ta Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning för sent på morgonen då det kan orsaka sömnsvårigheter.
- För doser som inte är realiserbara med denna styrka finns andra styrkor av detta läkemedel och andra läkemedel som innehåller metylfenidat tillgängliga.

Barn

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Detta uppnås vanligen genom att använda uppdelade doser av en beredning med omedelbar frisättning. Den rekommenderade startdosen är 5 mg en eller två gånger dagligen (t.ex. vid frukost och lunch). Om nödvändigt ökas sedan dosen med 5-10 mg per vecka beroende på tolerans och effekt. Medikinet CR 10 mg kapslar med modifierad frisättning en gång dagligen, kan användas istället för 5 mg 2 gånger dagligen av preparat med snabb frisättning, i de fall då läkaren anser att motsvarande dosering är lämplig att starta med, men administrering 2 gånger dagligen är opraktisk.

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning består av en del med omedelbar frisättning (50 % av dosen) och en del med modifierad frisättning (50 % av dosen). Följaktligen består Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 10 mg av en metylfenidathydrokloriddos på 5 mg med omedelbar frisättning och en dos på 5 mg med långsam frisättning. Dosen med långsam frisättning är utformad för att bibehålla effekten under eftermiddagen utan en ytterligare eftermiddagsdos. Kapseln är utformad så att terapeutiska plasmakoncentrationer erhålls under ca 8 timmar, vilket tillgodoser behandlingen under skoldagen snarare än hela dagen (se avsnitt 5.2). Medikinet CR 20 mg kapsel med modifierad frisättning, ersätter t.ex. intag av 10 mg till frukost och 10 mg till lunch av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning.

Patienter som för närvarande redan behandlas med metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning kan ställas om till motsvarande dygnsdoser i milligram av Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning.

Om läkemedlets effekt avtar för tidigt på kvällen kan beteendestörningar återkomma.

En liten dos (5 mg) av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning kan ges sent på dagen för att motverka detta problem. Vid dessa tillfällen kan man överväga om tillfredsställande kontroll av symptomen kan uppnås med en dosering av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning 2 gånger dagligen.

För och nackdelar med en liten eftermiddagsdos med snabbverkande metylfenidathydroklorid mot störningar vid insomnandet bör tas i beaktande.

Behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ska inte fortsätta om ytterligare en sen dos av omedelbart verkande metylfenidathydroklorid behövs, såvida det inte är känt att samma extra dos också krävdes vid den vanliga behandlingsregimen med metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning vid motsvarande frukost/lunchdos.

Den behandlingsregim som ger tillfredsställande symptomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör eftersträvas.

Maximal dygnsdos av metylfenidathydroklorid hos barn är 60 mg.

Vuxna

Fortsatt behandling med metylfenidathydroklorid

Vuxna patienter som har visat tydlig nytta av behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning som barn och/eller ungdom kan fortsätta behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning som vuxna, initialt med samma dos (mg/dag). Huruvida en dosjustering beroende på effekt och tolerans är nödvändig eller möjlig måste ses över regelbundet.

Vuxna som inte tidigare behandlats med Medikinet CR

All behandling med metylfenidat kräver individuell dostitrering avseende effekt och tolerans eftersom individuellt svar kan variera kraftigt. Initiering av behandling hos vuxna som inte tidigare har behandlats med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning kräver därför noggrann dostirering. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos.

Rekommenderad startdos är 10 mg dagligen, vilken kan ökas vid behov med veckovisa ökningar om 10 mg av den dagliga dosen beroende på tolerans och grad av observerad effekt. Den totala dagliga dosen ska ges som två delade doser på morgonen och mitt på dagen.

Syftet med individuell dostitrering är att hitta den lägsta dagliga dosen som ger tillfredsställande symptomkontroll.

Jämfört med barn och ungdomar kan vuxna patienter kräva en högre daglig dos, baserad på patientens kroppsvikt.

Den maximala dagliga dosen ska baseras på patientens kroppsvikt och får inte överstiga 1 mg/kg kroppsvikt. Oavsett kroppsvikt ska en maximal daglig dos inte överskrida 80 mg metylfenidathydroklorid på grund av begränsad erfarenhet i kliniska studier av dagliga doser över 80 mg.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Behandling med metylfenidat bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Vid användning till barn med ADHD, kan behandlingen vanligtvis avslutas under eller efter puberteten. Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) ska regelbundet övervädera den långsiktiga nyttaen av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av patientens tillstånd (för barn företrädesvis under skollov). Förbättring kan bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Dosminskning och utsättning

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder ska doseringen minskas eller sättas ut.

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter över 60 år.

Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

Leversvikts

Medikinet har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas hos dessa patienter.

Njursvikt

Medikinet har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas hos dessa patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

För att erhålla tillräckligt lång effekt samt för att undvika höga plasmakoncentrationer, ska Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning tas med eller efter en måltid. Absorptionen av metylfenidathydroklorid från Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning sker mycket snabbare om läkemedlet tas på fastande mage och följdlen kan bli att adekvat frisättning inte upprätthålls. Därför ska inte Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ges utan mat.

Barn

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning skall ges på morgonen **tillsammans med eller efter frukost**.

Vuxna

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ska tas på morgonen och vid lunchtid **med eller efter måltiderna**.

Kapslarna kan sväljas hela tillsammans med vätska. Kapslarna kan också öppnas och innehållet fördelar över en liten mängd (matsked) äppelmos eller yoghurt och tas omedelbart. Det får inte sparas för kommande dosering. Patienten skall dricka t.ex. vatten omedelbart efter att dosen som fördelats över äppelmoset har intagits. Kapslarna och kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidas (MAO)-hämmare, eller inom minst 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyroidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/ätstörningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning.
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och kanalopati (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler)
- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskulit eller stroke
- Patienter med känd anamnes av uttalad syrabrist i magsäcken med ett pH överstigande 5,5 vid samtidig behandling med H₂-receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla patienter med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av

patientens symtom. När behandling av barn övervägs ska bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom göras i förhållande till barnets ålder (6-18 år).

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Behandling med metylfenidat bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt (barn), vikt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiatriska tillstånd. Psykiatriska tillstånd som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller rösttics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragnenhet eller uttalad perseveration.

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) ska regelbundet omvärdra den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av patientens tillstånd (för barn företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter över 60 år.

Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

Kardiovaskulär status

För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign arytmia) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvoro av hjärtsjukdom. Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom. Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under behandling med metylfenidat ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning av specialist.

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen får förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Förändringar av diastoliska och systoliska blodtrycksvärden observerades också i kliniska studiedata från vuxna ADHD-patienter. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är okänd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier. **Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens.** Se avsnitt 4.3 för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerade.

Kardiovaskulär status ska noggrant övervakas. Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad. Metylfenidat ska sättas ut hos patienter under behandling med upprepade fall av takykardi, arytmia eller förhöjt systoliskt blodtryck (>95:e centilen) och remiss till kardiolog bör övervägas.

Användning av metylfenidat är kontraindicerat vid vissa existerande kardiovaskulära sjukdomar **såvida inte råd har erhållits av specialist i hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3).**

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikeler eller andra allvarliga hjärtproblem

Plötslig död har rapporterats i samband med användning av CNS-stimulerande medel vid normala doser hos barn, varav somliga hade kardiella strukturavvikeler eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, rekommenderas inte stimulantia till patienter med kända kardiella strukturavvikeler, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar eller andra allvarliga hjärtproblem, vilka kan göra dem extra sårbara för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulerande läkemedel.

Vuxna

Plötsligt dödsfall, stroke och hjärtinfarkt har rapporterats hos vuxna som använder stimulantia i vanliga doser mot ADHD. Även om stimulantias roll i dessa fall hos vuxna är okänd, har vuxna en större sannolikhet än barn att ha allvarliga strukturella hjärtavvikeler, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmavvikeler, kranskärlssjukdom eller andra allvarliga hjärtproblem. Vuxna med sådana avvikeler ska i allmänhet inte behandlas med stimulantia.

Felanvändning och kardiovaskulära händelser

Felanvändning av CNS-stimulerande medel kan ha samband med plötslig död och andra allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Cerebrovaskulära rubbningar

Se avsnitt 4.3 beträffande cerebrovaskulära tillstånd där behandling med metylfenidat är kontraindicerat. Patienter med ytterligare riskfaktorer (såsom kardiovaskulär sjukdom i anamnesen, samtidig behandling med läkemedel som höjer blodtrycket) bör bedömas vid varje besök med avseende på neurologiska tecken och symtom efter påbörjad behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulit verkar vara en mycket sällsynt idiosynkratisk reaktion på metylfenidatexponering. Det finns få bevis för att högriskpatienter kan identifieras och symtomdebuten kan vara den första indikationen på ett underliggande kliniskt problem. Tidig diagnos baserad på hög misstanke kan möjliggöra omedelbar utsättning av metylfenidat och tidig behandling. Diagnosen bör därför övervägas hos varje patient som utvecklar nya neurologiska symtom som överensstämmer med cerebral ischemi under behandling med metylfenidat. Dessa symtom kan inkludera svår huvudvärk, känslobortfall, svaghet, paralys och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

Behandling med metylfenidat är inte kontraindicerat hos patienter med hemiplegisk cerebral pares.

Priapism

Långvariga och smärtsamma erektoner har rapporterats vid användning av metylfenidatprodukter, främst i samband med ändring av behandlingsregimen för metylfenidat. Patienter som får onormalt långvariga eller frekventa och smärtsamma erektoner ska söka vård omedelbart.

Psykiatiska tillstånd

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Före behandling med metylfenidat inleds ska patienten bedömas med avseende på underliggande psykiska sjukdomar och en familjeanamnes över det ska fastställas (se avsnitt 4.2). Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska sjukdomar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

Utveckling eller förvärring av psykiatiska tillstånd ska utvärderas vid varje dosjustering, därefter minst var 6:e månad och vid varje besök; utsättning av behandlingen kan vara aktuellt.

Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom

Metylfenidat kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

Uppkomst av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska symtom (syn-/känsel-/hörselhallucinationer och vanföreställningar) eller mani hos patienter utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av metylfenidat vid normala doser (se avsnitt 4.8). Om maniska eller psykotiska symtom uppkommer bör

metylfenidat övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara aktuellt.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppkomst eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppkomst eller förvärring av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök. Läkaren bör utvärdera behovet av justering av behandlingen hos patienter som uppvisar beteendeförändring och ha i åtanke att uppåt eller nedåt dostitrering kan vara nödvändigt. Behandlingsavbrott kan övervägas.

Självmordstendens

Patienter som utvecklar självmordstankar eller självmordsbeteende under behandling av ADHD bör omedelbart bedömas av sin läkare. Förvärring av ett underliggande psykiatriskt tillstånd samt ett möjligt orsakssamband med behandling med metylfenidat bör tas i beaktande. Behandling av ett underliggande psykiatriskt tillstånd kan vara nödvändig och eventuellt utsättande av metylfenidat bör övervägas.

Tics

Metylfenidat förknippas med uppkomst eller förvärring av motoriska och verbala tics. Förvärring av Tourettes syndrom har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom bör föregå användning av metylfenidat. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppkomst eller förvärring av tics under behandlingen med metylfenidat. **Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Ångest, agitation eller spänning

Ångest, agitation och spänning har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt 4.8). Metylfenidat förknippas med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänning. Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska kontrolleras **regelbundet med avseende på uppkomst eller förvärring av dessa symptom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Bipolära sjukdomar

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av metylfenidat för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom (inklusive obehandlad bipolär sjukdom typ I eller andra bipolära sjukdomar) på grund av möjligt påskyndande av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med metylfenidat bör patienter med samtidiga depressiva symptom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av självmord, bipolär sjukdom och depression. Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas med avseende på symptom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.

Tillväxt och vikt

Måttligt nedslitt viktökning och födröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat. Viktminskning har rapporterats vid behandling med metylfenidat hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Effekterna av metylfenidat på slutlig längd och vikt är ännu okända och studeras för närvarande.

Tillväxten ska följas upp under metylfenidatbehandlingen. Längd, vikt och aptit hos barn ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram. För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas. Hos vuxna ska vikten kontrolleras regelbundet.

Epileptiska anfall

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Metylfenidat kan sänka kramptröskeln hos patienter med epileptiska anfall i anamnesen, hos patienter med tidigare EEG-avvikelse utan epileptiska anfall samt, i sällsynta fall, hos patienter utan epileptiska anfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelse. Vid ökning av anfallsfrekvensen eller om anfall uppträder för första gången ska metylfenidat sättas ut.

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på risk för avvikande användning, felanvändning eller missbruk av metylfenidat.

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med känt drog- eller alkoholberoende på grund av risken för missbruk, felanvändning eller avvikande användning.

Kroniskt missbruk av metylfenidat kan leda till påtaglig toleransutveckling och psykologiskt beroende med varierande grader av onormalt beteende. Verkliga psykotiska episoder kan uppträda, särskilt vid parenteralt missbruk.

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotssyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska alla tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD. Försiktighet ska iakttas hos emotionellt labila patienter såsom de med tidigare drog- eller alkoholberoende, eftersom sådana patienter kan öka dosen på eget initiativ.

För vissa patienter med hög risk för missbruk kan metylfenidat eller andra stimulantia vara olämpliga och behandling med icke-stimulantia ska övervägas.

Utsättning av behandling

Noggrann övervakning krävs när läkemedlet sätt ut eftersom detta kan demaskera depression eller kronisk överaktivitet. Vissa patienter kan kräva långvarig uppföljning.

Noggrann övervakning krävs vid utsättning vid missbruk eftersom allvarlig depression kan uppstå.

Trötthet

Metylfenidat ska inte användas för prevention eller behandling av normala trötthetstillstånd.

Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration. Hos vuxna ska bara Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning användas.

Försiktighet rekommenderas om långverkande läkemedelsformer av metylfenidat används om vartannat på grund av skillnaderna mellan läkemedelsformerna avseende doseringsfrekvens, administrering med mat och uppnådda plasmanivåer av läkemedlet.

Undersökningar

Detta läkemedel innehåller metylfenidat vilket kan inducera ett falskt positivt laboratorievärde för amfetamin, speciellt med immunanalystest.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Erfarenhet av behandling med metylfenidat hos patienter med njur- eller leverinsufficiens saknas.

Hematologiska effekter

Säkerheten vid långtidsbehandling med metylfenidat är inte fullständigt känd. Vid leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andra avvikelse, inklusive de som tyder på allvarliga njur- eller leverproblem, ska utsättning av läkemedlet övervägas (se avsnitt 4.8).

Hjälpmäne: sackaros

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Hjälpämne: natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet iakttas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster. Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och l-enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av kumarin-antikoagulantia, antikonvulsive läkemedel (t ex fenobarbital, fenytoin, primidon) och vissa antidepressiva läkemedel (tricykliska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare). När behandling med metylfenidat påbörjas eller avslutas kan det bli nödvändigt att justera dosen för dessa läkemedel som redan tas och övervaka plasmakoncentrationer (respektive koagulationstider för kumarin).

Farmakodynamiska interaktioner

Blodtrycksläkemedel

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

Blodtryckshöjande läkemedel

Försiktighet bör iakttas för patienter behandlade med metylfenidat tillsammans med annat läkemedel som också kan höja blodtrycket (se även avsnitten om kardiovaskulära och cerebrovaskulära tillstånd i avsnitt 4.4).

På grund av risken för hypertonisk kris är metylfenidat kontraindicerat hos patienter som behandlas med icke-selektiv, irreversibel MAO-hämmare (pågående behandling eller behandling under de senaste 14 dagarna) (se avsnitt 4.3).

Alkohol

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. Vid mycket höga alkoholkoncentrationer kan den kinetiska profilen ändras till ett mönster som mer liknar omedelbar frisättning. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

Halogenerade anestesimedel

Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket och pulsen under operation. Om en operation är planerad ska metylfenidat inte användas på operationsdagen.

Centralt verkande alfa-2-agonister (t ex klonidin)

Allvarliga biverkningar inklusive plötslig död har rapporterats vid samtidig användning av klonidin. Säkerheten vid användning av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

Dopaminerga läkemedel

Försiktighet rekommenderas vid administrering av metylfenidat tillsammans med dopaminerga läkemedel, inklusive antipsykotika. På grund av att en dominerande verkan av metylfenidat är ökning av extracellulära dopaminnivåer kan metylfenidat vara förknippat med farmakodynamiska interaktioner när det ges tillsammans med direkta och indirekta dopminagonister (inklusive DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

Andra läkemedel

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning skall inte tas tillsammans med H₂ receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida, eftersom det kan leda till en snabbare frisättning av aktiv substans.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från en kohortstudie med totalt cirka 3 400 graviditeter som exponerats under den första trimestern tyder inte på en ökad risk för missbildningar totalt sett. En liten ökning av hjärtnissbildningar påvisades (poolad justerad relativ risk, 1,3; 95 % CI, 1,0–1,6) motsvarande tre ytterligare spädbarn med medfödda hjärtnissbildningar per 1 000 kvinnor som fått metylfenidat under graviditetens första trimester, jämfört med icke-exponerade graviditeter.

Fall av neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, specifikt fetal takykardi och andnöd har rapporterats i spontana fallrapporter.

Djurstudier har endast gett bevis för reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för modern (se avsnitt 5.3).

Metylfenidat rekommenderas inte under graviditet om inte ett kliniskt beslut tas att senareläggning av behandlingen kan utgöra en större risk för graviditeten.

Amning

Metylfenidat har påvisats i bröstmjölk hos en kvinna som behandlats med metylfenidat.

Ett fall av ospecifierad viktminskning under exponeringsperioden har rapporterats hos ett spädbarn, som dock hämtade sig och gick upp i vikt när modern avbröt behandlingen med metylfenidat. En risk kan inte uteslutas för barn som ammas.

Ett beslut måste tas huruvida man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med metylfenidat med hänsyn taget till fördelen av amning för barnet och fördelen av behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det saknas data om effekten av metylfenidat på fertilitet hos mänskliga. I djurstudier har inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat förbättrar uppmärksamheten. Metylfenidat kan dock orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi, dimsyn, hallucinationer och andra CNS biverkningar (se avsnitt 4.8). Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska varnas för dessa möjliga effekter och, om de påverkas, rådas att undvika potentellt riskfylda aktiviteter såsom bilkörsning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier och i spontanrapporter efter

godkännandet för försäljning av Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser. Tabellen grundar sig på data om barn, ungdomar och vuxna.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 100, < 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1000, < 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemklass	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit	Gastroenterit			
Blodet och lymfssystemet					Leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopen purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, klåda*, utslag och eksem*.			
Metabolism och nutrition*	Minskad aptit**	Anorexi, moderat reducerad viktuppgång och längdtillväxt vid långvarig användning hos barn*.				
Psykiatriska tillstånd*	Sömnlöshet, nervositet	Onormalt beteende, aggression*, affektlabilitet, agitation*, anorexi, ångest*, depression*, irritabilitet,	Hypervigilans, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, humörförändringar, humörvängningar, ilska,	Mani*, desorientering, libidostörningar	Självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnesstämning*,	Vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirrings- tillstånd, beroende, logorré. Fall av missbruk

		rastlöshet**, sömnstörningar**, nedsatt libido***, panikattack***, stress***, bruxism***	självmordstan kar*, gråtmildhet, psykotiska tillstånd*, tics* eller förvärring av Tourettes syndrom*, spändhet***		onormala tankar, apati, repetitiva beteenden, överfokusering	och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor**, somnolens, yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Sedation, akatisi***		Konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfalls-symtom, malign neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel, metylfenidats roll är därför oklar).	Cerebrovaskulära störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän, parestesi\$, afasi\$, dysfemi
Ögon			Diplopi, dimsyn	Svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar		Torra ögon\$, okulär hypertoni
Hjärtat*		Takykardi**, hjärtklappning, arytmia	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärt-stillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystoler, extrasystolie, hjärtobehag\$
Blodkärl*		Hypertoni, perifer kyla**			Cerebral arterit och/eller ocklusion, Raynauds fenomen.	Blodvallning\$, rodnad\$
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, smärta i svalg/strupe, dyspné**				Orofaryngeal smärta\$, näsblod\$
Magtarmkanalen	Illamående**, munorrhet**	Buksmärta, diarré, magbesvär, kräkningar. Dessa uppträder	Förstoppning			Kväljningar\$

		vanligen i början av behandlingen och kan lindras av samtidigt födointag, dyspepsi***, tandvärk***				
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzymen		Onormal leverfunktion inklusive leverkoma	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros***, alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angio-neurotiskt ödem, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedels-utslag	Torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	Myalgi, muskel-ryckningar, muskel-spänningar***		Muskelkramper	Trismus***
Njurar och urinvägar			Hematuri			Inkontinens
Rепродуктивни органи и млечната жлеза			Gynekomasti			Erektil dysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erekton, bröstsmärta ^s
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering s-stället		Pyrexia, tillväxthämning vid långvarig användning hos barn*, känsla av inre oro***, trötthet**, törst***		Plötslig hjärtdöd*	hyperpyrexia, uppmärksam hetsstörninga r ^s , influensaliknande sjukdom ^s , asteni ^s , törst ^s , obehag i brösten	
Undersökningar och provtagningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning *	Blåsljud på hjärtat*, ökning av leverenzymen	Ökning av alkalisika fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal vita blodkroppar.	Ökning av thyreoidastimulerande hormon i blodet ^s	Ökning av thyreoidastimulerande hormon i blodet ^s
Sociala förhållanden						Stress med partner ^s , stress med familj ^s
Öron och balansorgan						Tinnitus ^s

* Se avsnitt 4.4.

** Biverkningar från kliniska prövningar hos vuxna patienter som rapporterades med högre frekvens än hos barn och ungdomar

*** Baserat på frekvens beräknad från kliniska ADHD studier med vuxna patienter (inga rapporter från studier med barn och ungdomar).

§ Frekvensen är beräknad från kliniska prövningar på vuxna patienter, men kan också vara relevant för barn och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Vid behandling av överdosering ska den födröjda frisättningen av metylfenidat hos Medikinet kapsel med modifierad frisättning beaktas.

Tecken och symtom

Akut överdos, huvudsakligen till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring, hallucinationer, delirium, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrexia, takykardi, hjärtskakning, hjärtarrytmier, hypertoni, mydriasis, torra slemhinnor och abdominyolys.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning. Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

Patienten ska skyddas från att skada sig själv och från ytterligare stimuli som kan förvärra den redan befintliga överstimuleringen. Om tecknen och symptomen inte är alltför allvarliga och patienten är vid medvetande kan maginnehållet tömmas ut genom induktion av kräkningar eller magsköljning. Innan magsköljning genomförs ska eventuell agitation och kramper kontrolleras och luftvägarna skyddas. Andra åtgärder för att avgifta tarmarna innefattar administrering av aktivt kol och ett laxermedel. Vid allvarlig intoxikation kan en noggrant titrerad dos av benzodiazepin ges före magsköljning genomförs.

Intensivvård måste ges för att upprätthålla adekvat cirkulation och respiration. Avkylningsmedel kan krävas vid hyperpyrexia.

Effekten av peritonealdialys eller extrakorporeal hemodialys vid överdosering av metylfenidathydroklorid har inte fastställts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, psykostimulantia, medel vid behandling av ADHD och nootropika, centrat verkande sympathomimetika.

ATC-kod: N06BA04

Verkningsmekanism

Metylfenidat är ett svagt centralstimulerande medel med mer uttalad effekt på mentala än motoriska funktioner. Verkningsmekanismen hos mänskliga är inte fullständigt klarlagd, men effekten tros bero på kortikal stimulering och möjliggen stimulering av retikulära aktiveringssystemet.

Verkningsmekanismen för metylfenidats effekt på mentala funktioner och beteendefunktioner hos patienter är inte helt klarlagd. Likaså finns inga bevis för hur dessa effekter är relaterade till centrala nervsystemets funktioner. Metylfenidat tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten.

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning är en racemisk blandning bestående av d- och l-threo-isomererna av metylfenidat. D-isomeren är mer farmakologiskt aktiv än l-isomeren.

Klinisk effekt och säkerhet

Efter godkännandet för behandling av ADHD hos barn har Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning studerats i två randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade kliniska studier på vuxna patienter. 363 patienter undersöktes i EMMA studien (1) under en behandlingsperiod på 24 veckor. I QUMEA studien (2) behövdes 162 patienter under totalt 20 veckor. Efter 8 veckors dubbelblind fas enligt detta, behövdes alla patienter i den öppna fasen i ytterligare 12 veckor med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning. Den huvudsakliga målparametern i båda studierna var minskning i WRI-poäng (Wender-Reinherr-Interview = WRAADS). Tidpunkten för mätning var vecka 24 (studie 1) eller vecka 8 (studie 2).

Den dagliga dosen titreras individuellt veckovis beroende på effekt och tolerabilitet och började med 10 mg per dag (studie 1) eller en dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt (studie 2). En dos på 60 mg per dag (studie 1) eller 1 mg/kg kroppsvikt (studie 2) bör inte överskridas. I den första studien var den genomsnittliga dosen av metylfenidat vid slutpunkten lägre, 0,55 mg/kg kroppsvikt (administrerad daglig dos min 10 mg max 60 mg) jämfört med den andra studien, genomsnittsdos 0,9 mg/kg kroppsvikt (administrerad daglig dos min 20 mg, max 120 mg). En större effekt storlek för hela studiepopulationen beräknades vid administrering av en högre genomsnittlig dos (0,9 mg/kg kroppsvikt), vilket var fallet i QUMEA studien. De kliniska studierna gav endast begränsad erfarenhet med dagliga doser på över 80 mg, eftersom endast två patienter behövdes med 120 mg/dag.

Dos/kön effekter

Resultaten från den första studien (EMMA) visar att könsspecifika skillnader i svaret på behandling med metylfenidat och möjligheten att kvinnor kan dra nytta av lägre doser, inte kan uteslutas. Denna studie visade effekt hos män i enbart det högsta dosintervallet med MPH > 0,7 mg/kg kroppsvikt. Hos kvinnor, sågs dock effekt även i det lägre (< 0,3 mg/kg kroppsvikt) och mellersta dosintervallet (0,3 till 0,7 mg/kg kroppsvikt). När det gäller minskning av symptom, visade kvinnor i högdosgruppen ingen signifikant effekt och när det gäller svarsfrekvensen var effekten jämförbar med den i de lägre dosgrupperna.

I den andra studien (QUMEA) kunde dessa könsspecifika effekter inte bekräftas tillförlitligt. Detta berodde på att doser i det låga dosintervallet inte gavs och endast ett fåtal patienter behövdes i det mellersta dosintervallet. I högdosgruppen var svartsfrekvensen hos kvinnor betydligt högre i jämförelsen mellan verum- och placebo-gruppen. För män, erhölls ett icke-signifikant resultat. När det gäller den viktigaste målparametern (minskning av WRI-poäng vid vecka 8), erhölls en signifikant minskning jämfört med placebo hos både män och kvinnor.

Följande data erhölls för studiepopulationen som helhet:

När det gäller minskningen av den totala WRI-poängen i EMMA-studien var förändringen från baslinjen till vecka 24 -18,88 i verum-gruppen jämfört med -13,99 för placebo, vilket ger en effektstorlek på 0,39, 95 % CI (0,18, 0,63 på effektstorlek) p = 0,002. (ANOVA med användning av LOCF för saknade värden). I QUMEA var förändringen från baslinjen till vecka 8 -13,2 i verum-gruppen jämfört med -6,2 för placebo, vilket ger en effektstorlek på 0,54, 95 % CI (0,22, 0,85, på effektstorlek) p = 0,0001.(ANOVA med användning av LOCF för saknade värden).

Den omräknade svartsfrekvensen beräknades som: Responder: % patienter med 30 % eller mer minskning av WRAADDS poäng och utan utträde ur studien. Non-Responder: Patienter med mindre minskning i WRAADDS poäng eller tidigt utträde ur studien oberoende av anledning, vilket ledde till att värden saknades i vecka 24 eller 8). I EMMA-studien var den omräknade svartsfrekvensen 128 (53

(%) i verum-gruppen jämfört med 44 (37 %) i placebo-gruppen (vecka 24, Fishers exakta test, dubbelsidig, 0,0051). Den omräknade responder-frekvensen i QUMEA-studien vid vecka 8 var 41 (49 %) jämfört med 14 (18 %) (verum-gruppen jämfört med placebo, Fishers exakta test, dubbelsidig, $p < 0,0001$).

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning har också studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study – COMPAS-studie) på 433 vuxna patienter. Denna studie utfördes med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning licensierade nationellt i Tyskland som ”Medikinet vuxen”.

Deltagarna fick antingen kognitiv beteendeterapi i grupp eller individuell klinisk behandling med erbjudande om individuell konsultation i tillägg till dagliga doser av placebo eller Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning. Behandling utfördes under 52 veckor.

Studiens primära resultat var minskning av ADHD-symtom, bedömt genom en minskning av CAARS-O: L-poäng från baseline till slutet av de första 12 behandlingsveckorna.

Kombination av grupperapi eller klinisk behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning var överlägset samma kombination med placebo avseende en förbättring av ADHD-symtom. ADHD-symtom förbättrades avsevärt under behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ($n = 210$; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 16,2; ES = -0,81) jämfört med placebo ($n = 209$; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 17,9; ES = -0,50).

Skillnaden var statistiskt signifikant (skillnad i ADHD-indexpoäng för Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning mot placebo -1,7; 97,5 % CI, -3,0 mot -0,4; 95 % CI, -2,8 mot -0,6; $P = 0,003$).

Den genomsnittliga dagliga dosen (SD) hos 179 patienter behandlade med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning var 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-studien visade att hos vuxna gav psykologisk terapi under kontrollerade former ett överlägset behandlingsresultat (under 52 veckor) vid kombination med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning jämfört med en kombination med placebo.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning har en plasmaprofil med två olika frisättningsfaser av aktiv substans. Initiat ses en snabbt uppåtgående kurva liknande metylfenidathydroklorid tablett med omedelbar frisättning, följt av ytterligare en ökning efter ca. 3 timmar, för att därefter successivt minska.

Vid administrering till vuxna på morgonen efter frukost, löses häljet snabbt upp på den omedelbart frisättande delen av den hårda kapseln vilket resulterar i en första koncentrationstopp. Efter passage genom magsäck till tunntarm, frisätts metylfenidathydroklorid från kapseldelen med modifierad frisättning.

Härmed erhålls en 3-4 timmars platåfas under vilken koncentrationen inte sjunker under 75 % av högsta plasmakoncentration. Den mängd av metylfenidathydroklorid som absorberas efter administrering en gång dagligen är jämförbar med absorptionen av omedelbart frisättande metylfenidat givet två gånger dagligen.

Administrering av Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning medför en kombination av fördelen med en snabb effekt med en förlängd duration.

Efter administrering av Medikinet CR 20 mg kapslar med modifierad frisättning efter frukost erhölls följande farmakokinetiska parametrar:

$C_{max}=6,4 \text{ ng/ml}$, $T_{max}=2,75 \text{ timmar}$, $AUC_{inf}=48,9 \text{ ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ och $t_{1/2}=3,2 \text{ timmar}$

Ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) är proportionella mot dosen.

Påverkan av födointag

Efter intag av föda med högt fettinnehåll, fördröjs absorptionen (T_{max}) med ca 1,5 timmar. Biotillgängligheten är densamma om Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ges efter en frukost med normalt eller högt kaloriinnehåll. Plasmakoncentrationskurvorna har ett liknande utseende beträffande absorptionshastighet och -tid.

Det är nödvändigt att ta Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning tillsammans med eller efter frukost. Intag av föda visar en signifikant fördröjning av effekten, vilket styrker att administrationssättet skall vara intag i samband med föda. En rekommendation avseende typ av föda är inte nödvändig. Administrering utan föda kan ge risk för en för snabb frisättning av läkemedlet.

Administrering av innehållet i en kapsel

C_{max} , T_{max} och AUC är lika (bioekvivalent) efter administrering av kapselinnehåll och administrering av intakt kapsel. Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning kan därför administreras antingen genom att svälja en hel kapsel eller genom att kapseln öppnas och innehållet sväljs utan att tuggas, omedelbart efter att innehållet ströts ut på äppelmos eller liknande halvfast föda.

Systemisk biotillgänglighet

Läkemedlets uttalade första passagemetabolism medför en biotillgänglighet på cirka 30 % (11-51 %) av dosen.

Distribution

Distributionen i blod av metylfenidat och dess metaboliter är fördelat i plasma med 57 % och erytrocyter med 43 %. Proteinbindningsgraden för metylfenidat och dess metaboliter i plasma är låg, (10-33 %). Distributionsvolymen efter en intravenös engångsdos är $2,2 \text{ l/kg}$ ($2,65 \pm 1,1 \text{ l/kg}$ för d-metylfenidat och $1,8 \pm 0,9 \text{ l/kg}$ för l-metylfenidat).

Eliminering

Plasmahalveringstiden för metylfenidat är i genomsnitt 2 timmar. Genomsnittlig clearance efter en intravenös engångsdos är $0,565 \text{ l/timme/kg}$ ($0,40 \pm 0,12 \text{ l/timme/kg}$ för d-metylfenidat och $0,73 \pm 0,28 \text{ l/timme/kg}$ för l-metylfenidat). Efter oral administrering utsöndras ca 78-97 % av dosen inom 48 till 96 timmar via urinen och 1-3 % via feces i form av metaboliter. Endast en mindre mängd (<1 %) av oförändrat metylfenidat finns i urinen. En stor del av den intravenösa dosen (89 %) utsöndras i urinen inom 16 timmar som ritalinsyra, troligen oberoende av pH.

Utsöndringen av ritalinsyra via njurarna kan försämras vid nedsatt njurfunktion.

Huvuddelen av dosen utsöndras via urinen som 2-fenyl-2-piperidin-ättiksyra (PPAA) (60-86 %).

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning hos barn under 6 år har inte studerats.

Det finns tydligt inga skillnader i farmakokinetiken för metylfenidat mellan barn med hyperkinetisk sjukdom/ADHD och friska vuxna försökspersoner.

Äldre

Farmakokinetiken för Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning hos patienter från 65 år har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

Data från patienter med normal njurfunktion visar att utsöndringen av oförändrat metylfenidat via njurarna med största sannolikhet inte minskas vid nedsatt njurfunktion. Dock kan utsöndringen av PPAA via njurarna reduceras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudier under hela levnadstiden på mus och råtta noterades ett ökat antal maligna lever tumörer endast på hanmöss. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Metylfenidat påverkade inte reproduktionsförmåga eller fertilitet vid låga multipler av klinisk dos.

Graviditet – embryo-/fosterutveckling

Metylfenidat anses inte vara teratogen hos råtta och kanin. Fostertoxicitet (det vill säga total kullförlust) och maternell toxicitet noterades hos råttor vid doser som var toxiska för modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälppämnen

Kapselinnehåll:

Sockersärer (innehållande sackaros och majsstärkelse)

Metakrylysa-etylakrylatsampolymer (1:1)

Talk

Trietylcitrat

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Natriumlaurilsulfat

Simetikon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Metylcellulosa

Sorbinsyra

Indigokarmin, aluminiumlack (E132)

Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Renat vatten

Ytterligare hjälppännen i Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 10 mg/20 mg:

Erytrosin (E127)

Patentblått V (E131)

Ytterligare hjälppännen i Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 30 mg/40

mg/50 mg/60 mg: Erytrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Medikinet CR 5 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 10 och 20 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 30 och 40 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 50 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 60 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 28970

10 mg: 22212

20 mg: 22213

30 mg: 22214

40 mg: 22215

50 mg: 31130

60 mg: 31131

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5.6.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.6.2025